Bibliothek f. d. Naturwiss.

Die Oxydation von Derivaten des Domicidins

Über das Verhalten der Strychnos-Alkaloide gegen Bromwasserstoff

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der Doktorwürde der naturwissenschaftlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

René Gottfried Jennen

aus Hermeskeil

Berichterstatter: Geheimrat Prof. Dr. H. Wieland

Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus Liebigs Annalen der Chemie 545. Band (1940).

Die Oxydation von Derivaten des Vomicidins.

Über Strychnos-Alkaloide. XXIV;

von *Heinrich Wieland* und *René Gottfried Jennen**).

[Eingelaufen am 24. Juni 1940.]

Die Oxydation von Vomicidin $C_{22}H_{26}O_3N_2$ mit Chromsäure hat über einige Vorprodukte zu einer Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ geführt[1]), die zu der aromatischen Grundbase Vomipyrin $C_{15}H_{16}N_2$ dehydriert werden konnte. Die exakte Konstitutionsbestimmung des Vomipyrins durch Synthese ist noch nicht geglückt. Wir haben uns deshalb nach Derivaten des Vomicidins umgesehen, in der Hoffnung, bei ihrem oxydativen Abbau eine synthetisch zugängliche Base aufzufinden.

In der Gruppe des Vomicidins ist der Lactamring elektrolytisch zu einem basischen, sauerstoff-freien Ring, $\overset{|}{O}\overset{|}{C}—N<$ zu $H_2\overset{|}{C}—N<$, reduziert worden. Es liegen also zweisäurige Basen vor, und diese Eigenschaft bleibt nach unseren bisherigen Erfahrungen in den Oxydationsprodukten erhalten. Dies gilt für die oben erwähnte Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ aus Vomicidin selbst sowie für diejenige, die durch Oxydation von *Desoxy-vomicidin* $C_{22}H_{26}O_2N_2$ erhalten wurde[2]), und die die Zusammensetzung $C_{16}H_{20}ON_2$ besitzt. Außerdem ist früher eine zweisäurige Base $C_{16}H_{20}O_4N_2$ als Oxydationsprodukt von *Dihydro-vomicidin* $C_{22}H_{28}O_3N_2$ kurz erwähnt worden[3]).

Jetzt ist auch die Reduktion von *Dihydro-desoxyvomicin*, $C_{22}H_{26}O_3N_2$, das durch eine neue Darstellungsmethode leicht zugänglich geworden ist[4]), zum Vomicidin $C_{22}H_{28}O_2N_2$

*) Dissertation Universität München 1939.

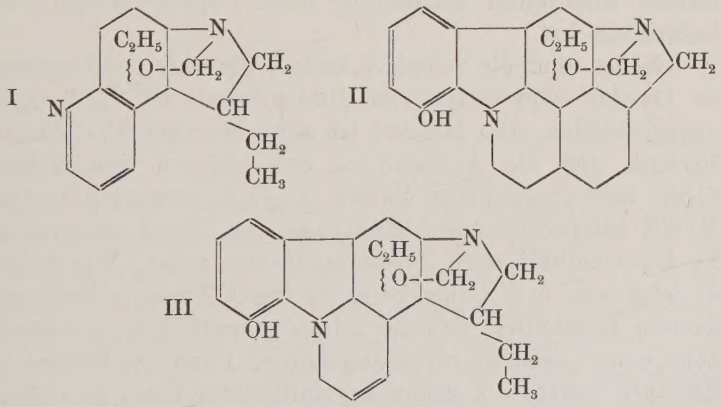
[1]) A. **528**, 73 (1937). [2]) A. **545**, 72 (1940).

[3]) A. **507**, 74 (1933).

[4]) Die Methode wird in der folgenden Mitteilung (XXV) veröffentlicht.

gelungen. Dihydro-desoxy-vomicidin gab bei der Oxydation mit Chromsäure mehrere krystallisierte Basen, von denen eine von der Zusammensetzung $C_{16}H_{22}ON_2$ als Dichlorhydrat wie in freier Form genau charakterisiert werden konnte. Sie entspricht dem Oxydationsprodukt $C_{16}H_{20}ON_2$ aus Desoxyvomicidin[1]). Das Verhalten der beiden Ausgangsbasen Desoxyvomicin und Dihydro-desoxyvomicin bei der katalytischen Hydrierung findet sich bei den beiden C_{16}-Basen wieder. Während $C_{16}H_{20}ON_2$, entsprechend dem Desoxyvomicin, zur Base $C_{16}H_{24}N_2$ hydriert wird, wird $C_{16}H_{22}ON_2$ ebensowenig wie Dihydrodesoxyvomicin von katalytisch erregtem Wasserstoff angegriffen.

Wenn man diese Parallele berücksichtigt, wäre der Base $C_{16}H_{22}ON_2$ die Formel I zu geben, in Analogie zu der für die Base $C_{16}H_{20}ON_2$ vorgeschlagenen Formel III[2]).



Da man die wasserstoffarmen Oxydationsprodukte der Vomicidin-Reihe kaum anders als durch Dehydrierung eines aromatischen (wahrscheinlich heterocyclischen) Rings deuten kann, so erscheint uns die an sich naheliegende Möglichkeit, bei der Entstehung von Dihydro-desoxyvomicin aus Dihydrovomicin sei ein carbocyclischer Sechsring gebildet worden[3]), wenig wahrscheinlich. Denn das Vorhandensein

[1]) A. **545**, 72 (1940). [2]) a. a. O., S. 74.

[3]) Vgl. die folgende XXV. Mitteilung.

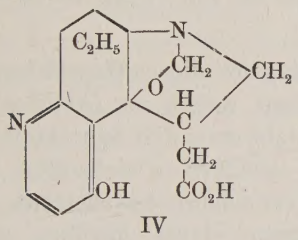
eines solchen Rings (II) würde nach Wegoxydation des Benzolkerns nur eine Base $C_{16}H_{22}ON_2$ mit 2 Doppelbindungen entstehen lassen können. Es erscheint deshalb vorerst zweckmäßiger, im Dihydro-desoxyvomicin und seinen Derivaten eine gegen Hydrierung passive Doppelbindung anzunehmen, vielleicht gemäß Formel III. Der Übergang von III in I durch Oxydation erscheint verständlich.

Wenn man das Chlorhydrat der Base $C_{16}H_{22}ON_2$ mit Palladiumschwarz auf 220° erhitzt, erhält man in geringer Menge das Salz einer Base $C_{15}H_{20}N_2$. Während sich in der Base C_{16} — ebenso wie im Vomicin — eine Methylimidgruppe bestimmen läßt, fällt deren Bestimmung bei der Base C_{15} negativ aus. Das abgespaltene C-Atom war also am Stickstoff gebunden, und es paßt gut in unsere Vorstellung, daß bei dieser Reaktion die N-Methylenoxido-Brücke, wohl unter Entstehung einer Doppelbindung, sich abgespalten hat.

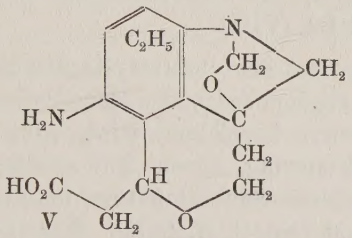
Größer sind die Schwierigkeiteu, die sich der Deutung des Oxydationsprodukts von *Dihydrovomicidin* $C_{22}H_{28}O_3N_2$ entgegenstellen. Die Molekel ist auch hier auf 16 C-Atome abgebaut und die Analogie zu den anderen Vomicidinen würde eine zweisäurige Base $C_{16}H_{20}O_2N_2$ erwarten lassen, die mit entsprechender Abänderung dem Typ I entspräche. Die Base enthält aber 2 Sauerstoffatome mehr. Wir haben sie jetzt aus dem Chlorhydrat in freier Form isoliert und konnten feststelllen, daß die beiden überzähligen Sauerstoffatome einer *Carboxyl*gruppe angehören. Denn mit Methanol–Salzsäure konnte ein schön krystallisierter Ester gewonnen werden. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß bei der Chromsäureoxydation einer der beiden, im Dihydro-vomicidin vorhandenen Oxidoringe zu einer Carboxylgruppe aufgespalten wird. Da der Verlust von 8 Wasserstoffatomen bei der Oxydation die Entstehung eines aromatischen Ringes unbedingt verlangt, käme allenfalls eine Formulierung wie IV für die zweisäurige Base $C_{16}H_{20}O_4N_2$ in Frage.

Nicht viel plausibler ist eine andere Auslegung, nach der sich für das Oxydationsprodukt von Dihydrovomicidin die Formel V ergibt. Dabei wäre anzunehmen, daß die Lactam-

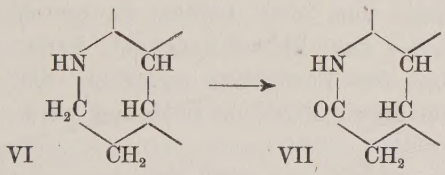
gruppe durch Oxydation zurückgebildet wird (VI→VII), eine in der Strychnos-Gruppe mehrfach beobachtete Reaktion. Man weiß ferner, vor allem aus dem Verhalten der bei der Oxydation von Strychnin entstehenden Säuren[1]), daß die Öffnung der Laktambindung ohne erkennbare Regel spontan erfolgen kann.



IV



V



VI VII

Im Dihydrovomicidin sind ebenso wie im Dihydrovomicin die beiden Oxidoringe vorhanden. Für Dihydrodesoxyvomicin und damit auch für das zugehörige Vomicidin wird in der folgenden Mitteilung (XXV) bewiesen, daß der Oxidoring a geöffnet, b aber noch erhalten ist. Wenn unsere Annahme zutrifft, daß in den zweisäurigen Basen, die durch Oxydation dieser beiden Vomicidine entstanden sind, der Piperidinring dehydriert ist (Formel I und IV), so lassen sich daraus wichtige Folgerungen für die Haftstelle des Sauerstoffs der Oxymethylenbrücke ziehen. Es werden nämlich alle C-Atome des heterocyclischen Rings als Haftstellen ausgeschlossen, womit unsere Auffassung, daß jener Sauerstoff an C_7 gebunden sei (IV), eine wesentliche Stütze erhält. In der Formel V wäre zugunsten der Aromatisierung eine Umlagerung vor sich gegangen.

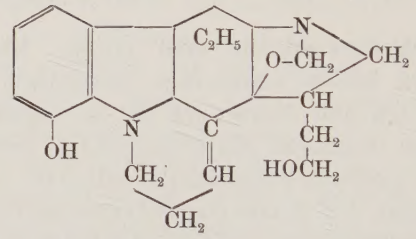
Ein weiteres Beispiel in der Gruppe der hier behandelten Reaktionen bildet das Vomicidin, das sich von

[1]) Vgl. z. B. H. Leuchs u. F. Kröhnke, B. **63**, 1045 (1930).

einer mit Dihydro-vomicin isomeren Base $C_{22}H_{26}O_4N_2$ ableitet. Diese Base, die in der folgenden Mitteilung beschrieben wird, ist mit Dihydro-desoxyvomicin nahe verwandt und wird erhalten, wenn man in der aus Dihydrovomicin mit Jodwasserstoff entstehenden Jodbase das Jod, oder in der entsprechenden Brombase das Brom, durch OH ersetzt (VIII).

Bei der elektrolytischen Reduktion dieses *Oxy-[dihydrodesoxyvomicins]*, das der Einfachheit wegen als *Iso-dihydrovomicin* bezeichnet wird, wird nicht nur der Sauerstoff im Laktamring durch 2 H ersetzt, sondern gleichzeitig ein weiteres Sauerstoffatom herausgenommen; es entsteht ein Vomicidin $C_{22}H_{28}O_2N_2$. Wir können nichts darüber aussagen, welches von den beiden Sauerstoffatomen der Formel VIII — das Phenol-hydroxyl kann wegen der Alkalilöslichkeit des Vomicidins außerhalb der Erörterung bleiben — von dieser Reaktion betroffen wird.

VIII



Die Oxydation dieser Base mit Chromsäure führt in sehr mäßiger Ausbeute zu einer zweisäurigen Base $C_{16}H_{20}O_3N_2$, ganz im Einklang mit den analogen Ergebnissen bei Desoxyvomicidin, Dihydro-vomicidin und Dihydro-desoxyvomicidin. Die Base enthält der Zusammensetzung und ihren Eigenschaften nach eine Carboxylgruppe, und wir glauben auf dem richtigen Weg zu sein, wenn wir annehmen, daß auch hier der Benzolkern, lediglich unter Hinterlassung von 2 H-Atomen total abgespalten und der heterocyclische Ring a dehydriert worden ist. Mehr können wir über dieses sehr schwer zugängliche Oxydationsprodukt nicht aussagen.

Versuche.

Elektrolytische Reduktion von Dihydro-desoxyvomicin.

2 g Dihydro-desoxyvomicin[1]) werden heiß in 100 ccm 60-proc. Schwefelsäure gelöst und während 24 Stunden bei 7 Amp. zwischen Bleielektroden reduziert. Die schwach gelbe Lösung gibt dann mit NaOH keine Fällung mehr. Die Temperatur der Lösung beträgt etwa 50°. Nach beendeter Reduktion wird die schwefelsaure Lösung auf 0° gekühlt und unter Einwerfen von Eisstückchen mit konz. Ammoniak neutralisiert. Die Temperatur darf dabei 5° nicht überschreiten. Sobald die Lösung alkalisch geworden ist, scheidet sich die Vomicidinbase in gelben Flocken ab. Die Lösung mitsamt dem Niederschlag wird sofort mit peroxydfreiem Äther wiederholt ausgeschüttelt. Die vereinigten schwach rosa gefärbten Ätherlösungen werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann auf ein kleines Volumen eingeengt. Es beginnt sich dabei das Dihydro-desoxyvomicidin in Form feiner, farbloser Nadeln abzuscheiden. Sie werden schnell abgesaugt und im Exsiccator unter Stickstoff getrocknet. Ausbeute 1,2 g. Die oberflächlich rosa gefärbten Krystalle zersetzen sich bei 264°. Braunfärbung ab 240°.

Die krystallisierte Phenolbase ist in Äther und Wasser schwer löslich, in Alkohol und Aceton leicht. Versuche, die Base umzukrystallisieren, waren erfolglos, da die Lösungen, vor allem die in Alkohol, sich in kürzester Zeit grünschwarz färben. Die Base reduziert Silberlösung, löst sich klar in Natronlauge und gibt die für die Vomicidine charakteristische violette Farbreaktion mit Chromsäure.

Analysiert wurde das aus Äther erhaltene Produkt:

4,174 mg Subst.: 11,495 mg CO_2, 2,95 mg H_2O. — 3,849 mg Subst.: 0,284 ccm N_2 (20°, 714 mm).

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352)	Ber.	C 75,00	H 7,95	N 7,95
	Gef.	„ 75,11	„ 7,90	„ 8,08.

[1]) Eine bequeme Darstellung der Base wird in der XXV. Mitteilung beschrieben.

Jodmethylat. Die nach der gegebenen Vorschrift erhaltene und auf 100 ccm eingeengte Ätherlösung der Base wird mit 5 ccm Jodmethyl versetzt und 24 Stunden im Eisschrank belassen. Es hat sich dann das Jodmethylat in reichlicher Menge abgeschieden; es wird aus absolutem Äthanol umkrystallisiert. Lange farblose Nadeln vom Schmelzp. 204° (Zers.).

Das Jodmethylat ist sehr hygroskopisch. 3 Mol Krystallwasser lassen sich bei 50° i. V. entfernen.

4,890 mg Subst. verloren bei 50° i. V. 0,515 mg = 10,5 Proc.

Ber. für $3H_2O$ = 9,85 Proc.

4,375 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 8,960 mg CO_2, 2,52 mg H_2O. — 3,689 mg Subst.: 0,194 ccm N_2 (24°, 724 mm).

$C_{22}H_{28}O_2N_2.CH_3J$ (494)	Ber.	C 55,83	H 6,27	N 5,68
	Gef.	„ 55,86	„ 6,44	„ 5,74.

Oxydation von Dihydro-desoxyvomicidin.

Zur Oxydation wurde das Dihydro-desoxyvomicidin nicht isoliert, sondern es wurde die Lösung von der Reduktion des Dihydro-desoxyvomicins direkt verwendet.

6,45 g dieser Base werden in 330 ccm 60-proc. Schwefelsäure in der beschriebenen Weise elektrolysiert, bis eine Probe sich in Natronlauge klar löst. Nach Verdünnen mit 160 ccm Wasser wird die eisgekühlte Lösung mit einer Lösung von 19,2 g CrO_3 (30 Äquivalente Sauerstoff) in 150 ccm Wasser oxydiert. Nach einer vorübergehenden intensiven Violettfärbung fällt das braungelbe Chromat aus, das dann weiter unter Kohlensäureentwicklung zerfällt. Nach 5 Stunden wird die Oxydation bei 60 bis 70° weitergeführt. Nach 2 bis 3 Tagen ist die gesamte Chromsäure verbraucht. Nach Verdünnen mit 300 ccm Wasser fällt man die Schwefelsäure gemeinsam mit Chromhydroxyd durch eine heiße wäßrige Bariumhydroxydlösung. Zur Entfernung des überschüssigen Bariums leitet man über Nacht Kohlensäure ein. Die hellgrüne Fällung wird dann abgeschleudert, zweimal mit kaltem Wasser gründlich durchgewaschen und wieder zentrifugiert. Die vereinigten goldgelben Lösungen werden i. V. bei 60° (Bad) zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit absolutem Äthanol ausgekocht. Nach Zusatz von etwas konz. Salzsäure wird die Lösung zur Trockne eingedampft. Der trockne Rückstand wird mit wenig absolutem Äthanol angerieben, wobei er meist krystallisiert, andernfalls muß man eine Reinigung über das Quecksilbersalz anschließen. Die Ausbeuten an rohem Di-chlorhydrat bewegen sich zwischen 1,0 und 1,6 g.

Zur Reinigung wird das Chlorhydrat in wenig Wasser unter Zusatz von Äthanol gelöst und in der Hitze mit Aceton als schöne Prismen gefällt. Schmelzp. 255° (Zers.).

3,534 mg Subst. verloren bei 50° i. V. 0,204 H_2O.

Für $1H_2O$ Ber. 5,16 Gef. 5,78.

3,851 mg getr. Subst.: 8,228 mg CO_2, 2,543 mg H_2O. — 3,330 mg Subst.: 0,245 ccm N_2 (22°, 722 mm). — 4,660 mg Subst.: 3,999 mg AgCl.

$C_{16}H_{22}ON_2$ 2HCl (331)	Ber.	C 58,01	H 7,24	N 8,45	Cl 21,41
	Gef.	„ 58,27	„ 7,33	„ 8,09	„ 21,22.

Nicht bei allen Versuchen wurde das hier beschriebene Salz erhalten. Unter gleichen Arbeitsbedingungen wurde einige Male ein Dichlorhydrat von höherem Schmelzp. (282°), aber gleicher Zusammensetzung isoliert. Es unterschied sich von dem in der Regel gewonnenen Oxydationsprodukt auch dadurch, daß es frei von Krystallwasser krystallisierte.

4,086 mg Subst. (bei 50° i. V. keine Abnahme): 8,646 mg CO_2, 2,715 mg H_2O. — 3,728 mg Subst.: 0,289 ccm N_2 (23°, 722 mm). — 4,437 mg Subst.: 0,3828 mg AgCl.

$C_{16}H_{22}ON_2$.2HCl (331)	Ber.	C 58,01	H 7,24	N 8,45	Cl 21,41
	Gef.	„ 57,71	„ 7,43	„ 8,49	„ 21,34.

Freie Base. 500 mg Di-chlorhydrat vom Zersetzungspunkt 255° werden in wenig Wasser gelöst, mit 3 ccm $^n/_1$-Natronlauge alkalisch gemacht und i. V. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein hellgelbes Öl, das beim Erkalten krystallisiert. Durch Sublimation im Hochvakuum bei 100—125° (Bad) erhält man die Base in schönen langen Nadeln vom Schmelzp. 88°. Die Base löst sich leicht in Alkohol und Aceton, schwer in Äther und Petroläther. Sie reagiert schwach phenolphtalein-alkalisch.

4,958 mg Subst. (bei 20° i. Hochv. getr., Abn. 7,25%): 13,543 mg CO_2, 3,765 mg H_2O. — 3,656 mg Subst.: 0,358 ccm N_2 (20°, 725 mm). 4,950 mg Subst.: 4,798 mg AgJ (Methylimidbestimmung).

$C_{16}H_{22}ON_2$ (258)	Ber.	C 74,42	H 8,52	N 10,86	NCH_3 11,24
	Gef.	„ 74,50	„ 8,50	„ 10,88	„ 11,97.

Spaltung des Chlorhydrats mit Palladium. Base $C_{15}H_{20}N_2$.

650 mg $C_{16}H_{22}ON_2$.2HCl werden mit 600 mg Palladium gemischt im Verlauf von $^1/_2$ Stunde auf 220° erhitzt. Nach

1 Stunde bildet sich am oberen Rand des Kölbchens ein weißer Belag. Die Temperatur wird noch 4 Stunden auf 210—220° gehalten. Anschließend wird im Hochvakuum auf 180—250° erhitzt. Es sublimiert in schwach gelben Krystallen ein Produkt, das sich durch nochmalige Sublimation nicht farblos erhalten läßt. Aus der intensiv blau fluorescierenden alkoholischen Lösung krystallisiert jedoch mit Aceton dieses Chlorhydrat in schönen farblosen Nadeln. Zersetzungsp. 300°. Das Salz reagiert nicht kongosauer. Die Ausbeute ist sehr mäßig.

3,924 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 4,35 Proc.): 8,573 mg CO_2, 2,664 mg H_2O, 0,020 mg Rückstand. — 3,548 mg Subst.: 0,292 ccm N_2 (23°, 709 mm); 3,638 mg Subst.: 3,400 mg AgCl.

$C_{15}H_{20}N_2 . 2\,HCl$ (301)	Ber.	C 59,80	H 7,30	N 9,30	Cl 23,60
	Gef.	„ 59,60	„ 7,60	„ 8,90	„ 23,25.

Die *Methylimid-Bestimmung* ergab, im Gegensatz zu Base $C_{16}H_{22}ON_2$ ein *negatives* Resultat.

Oxydation von Dihydro-vomicidin mit Chromsäure[1]).

37 g Dihydrovomicin werden in 240 ccm 60 Proc. Schwefelsäure heiß gelöst und während 24 Stunden zwischen Bleielektroden reduziert. Die Temperatur der Lösung beträgt etwa 60°. Gegen Ende der Reduktion ist das entstehende Dihydrovomicidin weitgehend als saures Sulfat auskrystallisiert. Nach beendeter Reduktion entsteht mit Natronlauge keine Fällung mehr. Das ausgeschiedene Sulfat wird mit 640 ccm Wasser in Lösung gebracht. Nach Zufügen von weiteren 510 ccm 60-proc. Schwefelsäure wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung mit einer Lösung von 100 g Chromsäure in 150 ccm Wasser langsam oxydiert. Die Temperatur bleibt dabei immer bei 0°. Nach 6 stündigem Stehen in Eis läßt man die Reaktion bei Zimmertemperatur zu Ende gehen. Dauer 4 Tage. Es werden dann 56 g KOH in 50 ccm Wasser gelöst zugesetzt. Nach 48 Stunden Stehen im Eisschrank wird der auskrystallisierte Chromalaun abgesaugt und die Lösung nunmehr mit Baryt schwefelsäurefrei gemacht. Der Niederschlag von Bariumsulfat und Chromhydroxyd wird mehrmals mit heißem Wasser ausgekocht, die vereinigten braun gefärbten Lösungen werden i. V. bei 50° zur Trockne gebracht. Der dunkelbraune Rückstand wird in Methanol

[1]) Vgl. A. **507**, 74 (1933). Vgl. auch H. Beyer, Dissertation Universität München 1935, S. 21.

gelöst und nach Zufügen des gleichen Volumens Wasser mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung versetzt. Das in reichlicher Menge ausfallende Quecksilbersalz wird abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen. Es wird dann mit warmer 2n-Salzsäure in Lösung gebracht. Dabei scheiden sich dunkelbraune Schmieren ab, die abfiltriert werden. In die dunkelbraune Lösung wird bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die nach dem Absaugen des Quecksilbersulfids nunmehr viel hellere Lösung wird i. V. bei niederer Temperatur zur Trockne gebracht. Gewicht an trocknem Rückstand 7,1 g.

Dieser krystallisiert bisweilen beim Anreiben mit absolutem Äthanol und es werden 0,75 g des Oxydationsproduktes als Rohprodukt erhalten.

Andernfalls wird das Rohprodukt in Wasser gelöst und mit Reineckes Salz versetzt. Die Fällung wird getrocknet und in Aceton gelöst. Nach Passieren einer Al_2O_3-Säule wird das Salz mit Salzsäure und Äther zerlegt, wobei die salzsaure Lösung solange mit Äther ausgeschüttelt wird, bis sich dieser nicht mehr färbt. Die hellgelbe salzsaure Lösung hinterläßt beim Eindampfen zur Trockne einen hellgelben Rückstand, der beim Anreiben mit absolutem Äthanol krystallisiert. Ausbeute an Rohprodukt wechselnd, nicht höher als 0,8 g. Zur Reinigung wird das Chlorhydrat in Wasser gelöst und nach Zugabe einiger Tropfen Äthanol vorsichtig mit Aceton gefällt. Man erhält so das Chlorhydrat in langen Nadeln bzw. Prismen. Zersetzungsp. $> 300°$. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser–Aceton umkrystallisiert. Das Chlorhydrat reagiert schwach kongosauer.

4,156 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 0,36 Proc.): 7,750 mg CO_2, 2,15 mg H_2O. — 3,807 mg Subst.: 0,242 ccm N_2 (23°, 719 mm). — 3,515 mg Subst.: 2,74 mg AgCl.

$C_{16}H_{20}O_4N_2.HCl$ (377)	Ber.	C 50,93	H 5,83	N 7,42	Cl 18,81
	Gef.	„ 50,86	„ 5,79	„ 6,93	„ 19,29.

Die freie Base. 250 mg des Chlorhydrates werden in Wasser–Methanol gelöst und dann mit Thalliumäthylat versetzt, bis die Lösung phenolphtalein-alkalisch reagiert. Nach Abfiltrieren des Chlorids wird das überschüssige Thallium mit Schwefelwasserstoff gefällt. Die wäßrig-alkoholische Lösung wird dann stark eingeengt. Dabei krystallisiert die Base in schönen Prismen aus. Zur Reinigung wird sie in heißem Wasser gelöst und durch Zugabe von Aceton zur Krystallisation gebracht. Nach 2maligem Umkrystallisieren ist die Substanz rein. Zersetzungsp. 264°. Braunfärbung ab 220°. Die wäßrige Lösung reagiert stark alkalisch.

Die Substanz krystallisiert mit 3 Mol Wasser. Wasserfrei ist sie sehr hygroskopisch.

3,507 mg Subst. verloren bei 20° i. Hochv. 0,534 mg H_2O.
Für $3H_2O$ Ber. 15,05 Gef. 15,20

4,754 mg Subst.: 9,265 mg CO_2, 3,05 mg H_2O. — 3,996 mg Subst.: 0,281 ccm N_2 (20°, 721 mm).

$C_{16}H_{20}O_4N_2.3H_2O$ (358)	Ber.	C 53,63	H 7,26	N 7,82
	Gef.	„ 53,15	„ 7,18	„ 7,77.

3,747 mg Subst. (getr.): 8,700 mg CO_2, 2,20 mg H_2O. — 3,861 mg Subst.: 0,326 ccm N_2 (21°, 721 mm).

$C_{16}H_{20}O_4N_2$ (304)	Ber.	C 63,16	H 6,58	N 9,21
	Gef.	„ 63,32	„ 6,57	„ 9,30.

Methylester. 100 mg Dichlorhydrat werden in 15 ccm absolutem Methanol suspendiert und gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Chlorhydrat geht in Lösung. Nach 12 Stunden haben sich aus der inzwischen gelb gewordenen Lösung in reichlicher Menge farblose feine Nadeln abgeschieden. Nach 24 Stunden wird abgesaugt und mit absolutem Äthanol nachgewaschen. Das Ester-chlorhydrat reagiert kongosauer. Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser–Aceton umkrystallisiert. Zersetzungsp. 286°.

4,472 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 0,33 Proc.): 8,525 mg CO_2, 2,47 mg H_2O. — 3,426 mg Subst.: 0,214 ccm N_2 (18°, 718 mm). — 4,167 mg Subst.: 2,19 ccm $Na_2S_2O_3$ (n = 0,02891).

$C_{16}H_{19}O_3N_2$–OCH_3.2HCl (391)

Ber.	C 52,17	H 6,13	N 7,16	OCH_3	7,92
Gef.	„ 51,99	„ 6,18	„ 6,92	„	7,85.

Iso-dihydrodesoxyvomicidin.

4,2 g Iso-dihydrovomicin[1]) werden in 220 ccm 60-proc. Schwefelsäure gelöst und bei 7,5 Amp. zwischen Bleielektroden 24 Stunden reduziert. Mit Natronlauge tritt dann keine Fällung mehr auf. Die Lösung wird unter Eiskühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen, die peroxydfrei sein müssen,

[1]) Darstellung vgl. XXV. Mitteilung.

werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein gelb-rotes amorphes Pulver, das sich nicht umkrystallisieren ließ. Man löst das Pulver in absolutem Äthanol und setzt dann solange ätherische Salzsäure zu, bis eben nichts ausfällt. Läßt man die Lösung einige Zeit unter Luftabschluß stehen, dann krystallisiert das Chlorhydrat in zu Büscheln vereinigten Nadeln aus. Umkrystallisieren aus Alkohol mit ätherischer Salzsäure. Das Chlorhydrat färbt sich oberflächlich blau-grün. Zersetzungspunkt unscharf bei 215°. Das Salz ist hygroskopisch.

3,222 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 8,3 Proc.): 7,319 mg CO_2, 2,106 mg H_2O. — 3,036 mg Subst.: 0,178 ccm N_2 (23°, 714 mm).

$C_{22}H_{28}O_2N_2 . 2HCl$ (425)	Ber.	C 62,12	H 7,06	N 6,55
	Gef.	„ 61,95	„ 7,31	„ 6,35.

Oxydation von Iso-dihydrodesoxyvomicidin.

4,5 g Iso-dihydrovomicin werden in 238 ccm 60-proc. Schwefelsäure heiß gelöst und dann zwischen Bleielektroden 24 Stunden bei 7,5 Amp. reduziert. Das Ende der Reduktion erkennt man daran, daß eine Probe mit Natronlauge keine Fällung mehr gibt. Die mit 106 ccm Wasser verdünnte Lösung wird dann unter Eiskühlung mit einer Lösung von 15,3 g Chromsäure (30 Äquivalente Sauerstoff) in 106 ccm Wasser oxydiert. Nach einer anfänglich auftretenden intensiven Violettfärbung fällt das braun-gelbe Chromat aus, das bald unter Kohlensäureentwicklung in Lösung geht. Nach 4-stündigem Stehen läßt man die Oxydation bei 60—70° zu Ende gehen. Nach 2 Tagen ist die Lösung rein grün. Die gesamte Chromsäure ist verbraucht. Die Lösung wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und die Schwefelsäure und das Chrom mit 580 g Bariumhydroxyd gefällt. Zur Entfernung des überschüssigen Bariums wird bis zur Sättigung CO_2 eingeleitet. Der abzentrifugierte Niederschlag von Bariumsulfat und Chromhydroxyd wird 2-mal mit 2 Liter kaltem Wasser durchgearbeitet und wieder abgeschleudert. Die vereinigten hellgelben Lösungen werden i. V. (60°) zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Äthanol ausgezogen. Die goldgelbe alkoholische Lösung wird auf etwa 70 ccm eingeengt. Nach Zugabe von ätherischer Salzsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion krystallisieren über Nacht im Eisschrank 0,90 g Oxydationsprodukt als Dichlorhydrat aus.

Zur Reinigung löst man das Chlorhydrat in sehr wenig Wasser unter Zusatz von etwas 96-proc. Äthanol und fällt in der Hitze das Chlorhydrat mit Aceton in schönen langen Prismen vom Zersetzungs-

punkt 295°. Das Chlorhydrat reagiert schwach kongosauer. Zur Analyse wurde 2-mal aus Wasser–Alkohol–Aceton umkrystallisiert.

4,057, 3,702 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 0,57 Proc.): 7,852, 7,180 mg CO_2, 2,262, 2,085 mg H_2O. — 3,163 mg Subst.: 0,225 ccm N_2 (23°, 717). — 3,633 mg Subst.: 2,943 mg AgCl.

$C_{16}H_{20}O_3N_2 . 2HCl$ (361)

Ber.	C 53,18	H 6,09	N 7,75	Cl 19,7
Gef.	„ 52,78, 52,89	„ 6,24, 6,30	„ 7,74, 7,68,	„ 20,04.

Bei der katalytischen Hydrierung in wäßrig-alkoholischer Lösung mit 0,1 g PtO_2 nahmen 0,15 g Chlorhydrat etwa 2 Mol Wasserstoff auf. Aus der Lösung konnte nur in ganz geringer Menge ein über 306° schmelzendes Chlorhydrat erhalten werden.

Sonderabdruck aus Liebigs Annalen der Chemie **545.** Band (1940).

Über das Verhalten der Strychnos-Alkaloide gegen Bromwasserstoff.

Über Strychnos-Alkaloide, XXV;

von *Heinrich Wieland* und *René Gottfried Jennen.**)

(Eingelaufen am 17. Juni 1940.)

Den Anlaß zu einer allgemeinen Prüfung der Reaktionsweise der Strychnos–Alkaloide mit Bromwasserstoff bildeten die am Vomicin und Dihydrovomicin mit Jodwasserstoff gemachten Beobachtungen[1]). Aus Vomicin entsteht dabei unter Wegnahme von einem Atom Sauerstoff *Desoxyvomicin*, während Dihydrovomicin $C_{22}H_{26}O_4N_2$ eine Jodbase $C_{22}H_{25}O_3N_2J$ liefert, in der das Jod durch Wasserstoff ersetzt werden kann. Man gelangt so zum *Dihydro-desoxyvomicin* $C_{22}H_{26}O_3N_2$.

Es besteht kaum mehr ein Zweifel darüber, daß der abgegebene Sauerstoff aus einem Ring stammt, aber es ist unwahrscheinlich, daß es in beiden Fällen ein und derselbe Ring ist. Denn zwischen Desoxyvomicin und Dihydro-desoxyvomicin bestehen größere Unterschiede, als wie sie der verschiedene Hydrierungsgrad erwarten ließe. So läßt sich Desoxyvomicin *nicht* zu Dihydro-desoxyvomicin hydrieren. Die katalytische Hydrierung führt vielmehr zu mehreren höher hydrierten Basen: Dihydro-desoxyvomicin nimmt aber unter keinen Bedingungen, wie zahlreiche neuere Versuche lehrten, katalytisch erregten Wasserstoff auf.

Da beim Vomicin die Wirkung des Jodwasserstoffs eine hydrierende, beim Dihydro-vomicin nur eine spaltende ist, wurde das Verhalten der beiden Basen gegen *Bromwasserstoff* untersucht. Am geeignetsten war die Verwendung

*) Dissertation Universität München 1939.

[1]) A. **469**, 196 (1929).

eines Gemisches von rauchender wäßriger Säure mit Eisessig.

Dihydrovomicin konnte so leicht aufgespalten werden zu einer bromhaltigen Base $C_{22}H_{25}O_3N_2Br$, die der jodhaltigen Base entspricht und die wie diese glatt in Dihydrodesoxyvomicin übergeführt werden kann.

Die Reaktion bildet ein bequemes Verfahren zur Darstellung dieser Verbindung. Vomicin selbst wird durch Bromwasserstoffsäure zu einer isomeren Base umgelagert, die wir als *Isovomicin* bezeichnen.

Die Reaktion von *Strychnin* und *Dihydro-strychnin* mit Bromwasserstoff verläuft ganz gleichartig wie bei Vomicin und seiner Dihydro-Verbindung. Aus Strychnin erhält man das schon früher von anderen Autoren[1]) auf anderem Weg gewonnene *Isostrychnin*, während Dihydrostrychnin unter Verlust von *einem* Sauerstoffatom in ein *Brom-dihydro-desoxystrychnin* übergeht, in dem sich das Brom durch Wasserstoff ersetzen läßt. Auch hier ist die Dihydro-desoxy-Base, die so entsteht, der katalytischen Hydrierung in keiner Weise zugänglich. *Strychnidin* bleibt unter den von uns angewandten Bedingungen der HBr-Einwirkung vollkommen unverändert[2]). Beim *Brucin* und *Dihydro-brucin* ist die Reaktion mit der Entmethylierung der beiden OCH_3-Gruppen verbunden. Es entstehen 2-wertige Phenole, mit denen weniger handlich umzugehen ist. Aber auch hier ist aus Dihydrobrucin die erwartete Brom-dihydro-desoxy-Base und aus ihr das *entmethylierte Dihydro-desoxybrucin* (als Bromhydrat) erhalten worden.

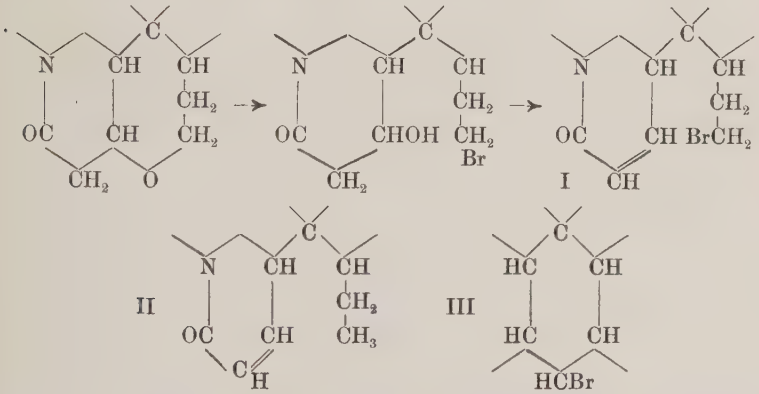
Die Übereinstimmung in der Reaktionsweise zwischen Dihydrostrychnin, Dihydrobrucin und Dihydrovomicin ist so deutlich, daß man berechtigt ist, die Wegnahme des Sauerstoffs bei der Reaktion mit Bromwasserstoff an die gleiche Stelle zu verlegen, nämlich in den Oxido-Ring, der in den

[1]) Pictet u. Bacovescu, B. **38**, 2787 (1905); Leuchs u. Nitschke, B. **55**, 3171 (1922).

[2]) Auch durch Jodwasserstoff und Phosphor wird der Ätherring von Strychnidin nicht aufgesprengt (W. H. Perkin u. R. Robinson, Chem. Soc. **1929**, 964).

beiden Hauptalkaloiden mit großer Wahrscheinlichkeit vorhanden ist. Da im Vomicin mit 2 Oxido-Ringen gerechnet werden muß, wird der beiden Alkaloidgruppen gemeinsame Ring als Oxido-Ring a bezeichnet.

Wenn man sich der bisherigen Auffassung über dessen Natur anschließt, so bewirkt die Bromwasserstoffsäure eine in der üblichen Weise vor sich gehende Aufspaltung, der eine Abspaltung vom Wasser folgt (I). Der Angriff von HBr kann an sich auf dieser oder jener Seite der O-Brücke stattfinden.



Die Dihydro-desoxy-Base *beider* Gruppen, die in Schema II formuliert ist, sollte ihrer Entstehung nach ungesättigt sein. Da sie der katalytischen Hydrierung, ebenfalls in beiden Gruppen, widersteht, ist die Doppelbindung an eine Stelle zu verlegen, die dieses Verhalten einigermaßen erklärlich macht. Ob die α,β-Stellung zur CO-Gruppe, die bei dem angenommenen Reaktionsverlauf zu erwarten wäre, dies leistet, ist unsicher.

Der Annahme einer Doppelbindung in den Dihydro-desoxybasen könnte man dadurch entgehen, daß man die 6 C-Atome des geöffneten Oxido-Rings sich zum Cyclohexan- oder Cyclopentan-Ring schließen läßt, wie dies für den Fünfring von Perkin u. Robinson[1]) beim Isostrychnin diskutiert wurde, und wie dies durch die Teilformel III angedeutet wird.

[1]) Chem. Soc. **1927** (2391); vgl. auch Leuchs u. Beyer, B. **66**, 259 (1933).

Aus Gründen, die in der vorhergehenden Mitteilung zur Sprache kamen[1]), erscheint uns die Annahme einer gegen Hydrierung passiven Doppelbindung wahrscheinlicher.

Dihydro-desoxyvomicin addiert Methyljodid sofort, wie dies auch für Dihydrovomicin gilt. Man erkennt die Basizitätssteigerung von Stickstoff b durch Aufhebung der benachbarten Doppelbindung. Gegenüber Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung verhält sich das quartäre Salz genau so wie das entsprechende Salz aus Dihydro-vomicin[2]). Wie dort wird eine Methylgruppe als Methan weghydriert und die tertiäre Base zurückgebildet.

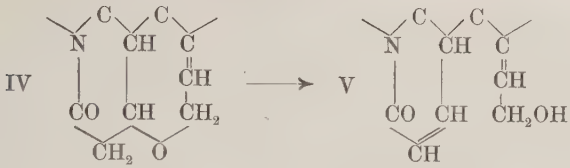
In der bromierten Base $C_{22}H_{25}O_3N_2Br$ aus Dihydrovomicin kann man das Brom nicht nur durch Wasserstoff, sondern auch durch OH ersetzen. Man erhält eine mit Dihydrovomicin isomere Verbindung, die man gemäß Formel I (OH statt Br) aufzufassen hat. Mit HBr wird daraus die Brombase leicht zurückgebildet. Der Carbinolbase haben wir der Einfachheit wegen die Bezeichnung *Iso-dihydrovomicin* gegeben. Das ihr zugehörende Vomicidin und dessen Oxydationsprodukt mit Chromsäure sind bereits in der vorangehenden Mitteilung[3]) beschrieben.

Bei der Einwirkung von Bromwasserstoff geht *Vomicin* unter den geschilderten Bedingungen in das schon erwähnte Isovomicin über, ebenso wie Strychnin in Isostrychnin. Die zuletzt genannte Base enthält nach Robinson eine acetylierbare OH-Gruppe, und dasselbe gilt für Isovomicin. Die OH-Gruppe kann beim Strychnin nur aus dem Oxido-Ring hervorgegangen sein. Man darf bei der Analogie der Vorgänge wohl annehmen, daß dies auch beim Vomicin der Fall ist. Zwischen Vomicin und Isovomicin, wie auch zwischen Strychnin und Isostrychnin besteht dann etwa die durch den Übergang von IV in V wiedergegebene Beziehung.

Über Isovomicin wird in einer bald folgenden Mitteilung berichtet werden.

---

[1]) A. **545**, 86 (1940). [2]) A. **545**, 87 (1940).
[3]) A. **545**, 90 (1940).



O. Müller hat auch das Verhalten von quartärem Methyl-vomiciniumsalz und von dessen Dihydroderivat[1]) gegenüber Bromwasserstoff untersucht. Aus dem Bromid der quartären Dihydrobase $[C_{23}H_{29}O_4N_2]Br$ wurde erwartungsgemäß das Salz einer bromhaltigen Desoxybase $[C_{23}H_{28}O_3N_2Br]Br$, und zwar in theoretischer Ausbeute erhalten. Die Entbromung mit Zink und Eisessig lieferte das Bromid von N-Methyl-dihydro-desoxyvomicin, das zum Vergleich aus dem Jodmethylat von Dihydro-desoxyvomicin mit Silberbromid dargestellt wurde.

Ebenso wurde Methyl-vomiciniumbromid durch Bromwasserstoffsäure zu 50 Proc. d. Th. in das Salz der entsprechenden quartären Brombase $[C_{23}H_{26}O_3N_2Br]^+$ umgewandelt, während aus Vomicin und Strychnin die isomeren Alkaloide isoliert werden. Da aber hierbei nur mäßige Ausbeuten zu erhalten sind, ist es wohl möglich, daß unter den nicht definierten Reaktionsprodukten auch die analogen bromhaltigen Basen sich befinden. Man kann deshalb nicht sagen, daß die Reaktion mit Bromwasserstoff beim Vomicin und seinem quartären Salz grundsätzlich verschiedenartig verlaufe.

Wenn man das Brom durch Wasserstoff ersetzt, erhält man das Salz einer Base $[C_{23}H_{27}O_3N_2]^+$, das mit *Desoxy-vomicin-brommethylat* nicht identisch, sondern isomer ist.

Versuche.

Spaltung von Dihydrovomicin mit Bromwasserstoffsäure.

Brom-dihydrodesoxyvomicin.

24 g Dihydrovomicin werden in 144 ccm Eisessig gelöst und mit 12 g rotem Phosphor und 60 ccm rauchender

[1]) **A. 545**, 59 (1940).

Bromwasserstoffsäure (d = 1,78) 5—6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wird dann in 900 ccm siedendheißes Wasser eingegossen, kurz aufgekocht und vom Phosphor abfiltriert. Der Rückstand wird mit 100 ccm heißem Wasser nachgewaschen. Aus der hellgelben Lösung scheidet sich bereits in der Hitze das schwer lösliche Bromhydrat in Form schöner Nadeln ab. Zur Vervollständigung der Krystallisation läßt man noch 12 Stunden im Eisschrank stehen, saugt dann ab und wäscht mit kaltem Wasser nach. Ausbeute 27—30 g. Das Bromhydrat ist außer in Wasser, in dem es schwer löslich ist, in allen anderen Lösungsmitteln *sehr* schwer löslich. Das erhaltene Produkt ist sehr rein. Zersp. 258°.

Titration. 0,2503 g Bromhydrat werden in 150 ccm 50-proc. Methanol gelöst. Nach Zugabe von etwas verd. HNO_3 werden 50 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$ zugegeben. Der Überschuß wird mit Rhodanidlösung ($^n/_{100}$) zurücktitriert.

Verbrauchte Rhodanidlösung: 2,86 ccm (f = 0,00992).

Ber. 0,0385 g Gef. 0,0382 g HBr.

Zur Darstellung der *freien Base* wird das Bromhydrat in siedendem Wasser gelöst, die Lösung auf 40° unterkühlt und dann mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht. Zur vollständigen Ausfällung wird die auf 0° gekühlte Lösung nochmals mit 50 ccm 2 n-Natronlauge versetzt. Die abgesaugte und mit Wasser gewaschene freie Base wird aus 60-proc. Äthanol umkrystallisiert. Sie krystallisiert in langen feinen Nadeln, ist leicht löslich in Äthanol, Methanol sowie in Chloroform. Schmelzp. 243° (Zers.).

4,402 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., keine Abn.): 9,570 mg CO_2, 2,25 mg H_2O, 0,022 mg Rückstand. — 4,632 mg Subst.: 1,95 mg AgBr.

$C_{22}H_{25}O_3N_2Br$ (445)	Ber.	C 59,3	H 5,62	Br 17,98
	Gef.	„ 59,59	„ 5,75	„ 17,91.

Dihydro-desoxyvomicin.

Zur Darstellung des bromfreien Körpers wird die Gesamtmenge des bei der Spaltung erhaltenen Bromhydrats in einer Mischung von 200 ccm Methanol und 12 ccm Eisessig suspendiert und mit 8 g Zinkstaub unter Rückfluß

etwa 3 Stunden lang gekocht. Das Ende der Reaktion erkennt man daran, daß sich das Zink als fester Bodenkörper unter der nunmehr klaren Lösung absetzt.

Nach dem Absaugen des Zinkstaubs wird die hellgelbe Lösung mit 300 ccm Wasser verdünnt und dann i. V. bei 50° auf etwa 250 ccm eingeengt. Dabei scheidet sich das Bromhydrat der bromfreien Base in reichlicher Menge als feine Nadeln ab. Zur Vervollständigung der Krystallisation läßt man noch 24 Stunden im Eisschrank stehen und saugt dann ab. Das so erhaltene Produkt ist etwas zinkhaltig, was aber die weitere Verarbeitung nicht stört. Aus der Mutterlauge kann man nach Entfernung des Zinks mit Schwefelwasserstoff noch wenig des krystallisierten Bromhydrats isolieren. Ausbeute 20—22 g. Das Bromhydrat ist in Wasser schwer löslich, in wäßrigem Alkohol leichter. Zersetzungsp. >290°, Braunfärbung ab 260°.

Zur Darstellung der *freien Base* wird das Bromhydrat in siedendem Wasser gelöst und die heiße Lösung mit Natronlauge vorsichtig alkalisch gemacht. Dabei fällt die Base als dicker weißer Niederschlag aus; sie geht aber beim Abkühlen wieder vollkommen in Lösung, worauf bereits früher hingewiesen worden ist[1]). Nach längerem Erwärmen auf 50—60° wird die Base in einem in der Kälte unlöslichen Zustande erhalten und kann dann abgesaugt werden. Sie wird aus 60 proc. Äthanol umkrystallisiert. Schmelzp. 210°.

Bequemer erhält man die krystallisierte Base, wenn man das Bromhydrat in 30 ccm Pyridin heiß löst, dann wenig Natronlauge zusetzt und mit etwa 100 ccm Wasser verdünnt. Es setzt dann eine geringe Krystallisation ein. Dann setzt man weiter vorsichtig Natronlauge zu, bis die Lösung phenolphtalein-alkalisch reagiert. Es krystallisiert dann in großer Menge die freie Base aus. Man verdünnt mit Wasser auf 500 ccm und saugt die krystallisierte Base ab. Durch Waschen mit kaltem Wasser wird sie vollkommen farblos und ist rein. Ausbeute aus 24 g Dihydrovomicin 17—18 g.

4,608 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 12,180 mg CO_2, 3,02 mg H_2O. — 4,275 mg Subst.: 0,320 ccm N_2 (23°, 717 mm).

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366)	Ber.	C 72,13	H 7,11	N 7,65
	Gef.	„ 72,09	„ 7,33	„ 8,14.

[1]) **A. 469**, 212 (1929).

Spaltungsversuch von Dihydrovomicin mit 38-proc. Salzsäure.

2 g Dihydrovomicin wurden 6 Stunden lang mit 10 ccm 38-proc. Salzsäure im Einschlußrohr auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde die schwach gelbe Reaktionslösung in 100 ccm siedendes Wasser eingegossen. Es krystallisierte in der Kälte das Chlorhydrat des Ausgangsmaterials aus.

Jodmethylat von Dihydrodesoxyvomicin. 1,4 g Dihydrodesoxyvomicin werden in 10 ccm Methanol suspendiert und dann mit 3 ccm Methyljodid versetzt. Nach Zugabe des Methyljodids geht das Dihydrodesoxyvomicin sofort in Lösung und gleich darauf beginnt das Jodmethylat zu krystallisieren. Die Reaktionslösung wird noch 2 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt und dann das Lösungsmittel verdampft. Es krystallisiert das Jodmethylat in langen feinen Nadeln. Umkrystallisieren aus Methanol–Äther. Schmelzp. 272° unter Braunfärbung.

Leicht löslich in Aceton, sehr schwer löslich in Wasser und Äther. Beim Stehen färbt sich das Salz oberflächlich braun.

3,554 mg Subst. (bei 100° i. V. getr., keine Abnahme): 6,975 mg CO_2, 1,762 mg H_2O. — 4,732 mg Subst.: 2,221 mg AgJ.

$C_{22}H_{26}O_3N_2.CH_3J$ (508)	Ber.	C 54,33	H 5,71	J 25,00
	Gef.	„ 53,53	„ 5,55	„ 25,37.

Reduktion von Dihydro-desoxyvomicin-jodmethylat nach Emde.

0,5075 des quartären Salzes wurden in 60 ccm heißen Wassers gelöst und der Lösung in der Wärme nach und nach 4 g 3-proc. Natriumamalgam hinzugefügt. Gelbfärbung und Abscheidung eines farblosen Niederschlags, der abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Schmelzp. 210°. Mischschmelzpunkt mit Dihydrodesoxy-vomicin ebenso.

Iso-dihydrovomicin.

15 g Brom-dihydrodesoxyvomicin-bromhydrat werden mit 50 ccm Methanol kurz aufgekocht und dann nach Zugabe von 180 ccm 25-proc. Natriummethylat unter Stickstoff 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Die goldgelbe Lösung wird dann mit konz. Salzsäure deutlich kongosauer gemacht. Man hält die Lösung nach Verdünnen mit Wasser noch 1—2 Minuten im Sieden, um den Lactamring wieder zu schließen. Die erkaltete Lösung wird dann mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen werden einmal mit wenig Wasser

ausgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann eingedampft. Man erhält 5,5 g eines weißen krystallinen Körpers vom Schmelzp. 183°. Der Schmelzpunkt steigt nach zweimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Methanol auf 185°.

4,333 mg Subst.: 11,010 mg CO_2, 2,65 mg H_2O. — 4,358 mg Subst.: 0,293 ccm N_2 (18°, 711 mm).

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382)	Ber.	C 69,11	H 6,81	N 7,34
	Gef.	„ 69,30	„ 6,84	„ 7,38.

Rückverwandlung von Iso-dihydrovomicin in Brom-dihydrodesoxyvomicin.

1,4 g Substanz werden mit 8,5 ccm Eisessig, 0,9 g rotem Phosphor und 3,5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 5 Stunden unter Rückfluß gekockt. Die noch heiße Reaktionslösung wird in 55 ccm heißes Wasser gegossen. Nach Abfiltrieren vom Phosphor krystallisiert aus der hellgelben Lösung das Bromhydrat. Die Schmelzpunkte des Salzes wie der freien Brombase sind mit denen von Brom-dihydrodesoxyvomicin identisch.

Methyl-dihydrovomiciniumbromid und Bromwasserstoffsäure (bearbeitet von O. Müller).

6 g des quartären Salzes werden mit 30 ccm Eisessig, 3 g rotem Phosphor und 10 ccm rauchender Bromwassersäure 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die farblose Lösung, die vom Phosphor abfiltriert wurde, wird i. V. bis zur Sirupdicke eingedampft. Nach Eingießen in die 6—8fache Menge siedenden Wassers erhält man eine klare Lösung, aus der beim Erkalten große Prismen auskrystallisieren. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus heißem Wasser schmilzt das Salz bei 272° (Zers.)

4,447 mg Subst. (bei 120° i. V. getr.): 8,497 mg CO_2, 2,178 mg H_2O.

$C_{23}H_{28}O_3N_2Br_2$ (540) Ber. C 51,11 H 5,19 Gef. C 52,11 H 5,44.

Zur *Entbromung* werden 5 g des Salzes mit 30 ccm Methanol, 3 ccm Eisessig und 2 g Zinkstaub 1 Stunde lang gekocht. Beim Abkühlen krystallisiert das Bromid der bromfreien Base in schönen Prismen aus. Es wird aus Wasser zu feinen Nadeln umkrystallisiert, besser aus 50-proc. Alkohol zu glänzenden Prismen mit gekrümmten Flächen. Schmelzp. 276° (Zers.) In Wasser und Alkohol, auch in der Hitze schwer löslich.

Aus dem Bromid wurde mit Thalliumhydroxyd die Base gewonnen, die, mit Jodwasserstoff neutralisiert, ein Jodmethylat vom Schmelzp. 273° (Zers.) lieferte. Nach Eigenschaften und Mischschmelzp. identisch mit dem Jodmethylat von *Dihydro-desoxy-vomicin* (S. 102).

Methylcomiciniumbromid wird in der gleichen Weise durch Bromwasserstoff gespalten. 10 g des Salzes, 4 g roter Phosphor, 60 ccm Eisessig, 20 ccm rauchende Bromwasserstoffsäure. Kochdauer 5 Stunden. Man verdünnt mit 40 ccm siedenden Wassers, filtriert vom Phosphor ab und dampft i. V. ein. Der Rückstand erstarrt nach einiger Zeit zu einem Krystallbrei, der mit Aceton digeriert, abgesaugt und mit verdünntem Aceton gewaschen wird. Aus heißem verdünntem Aceton umkrystallisiert, farblose Nadeln. Schmelzp. >300°. Ausbeute 50 Proc. d. Th.

3,930 mg Subst. (i. V. bei 120° getr., Abn. 1,1 Proc.): 7,293 mg CO_2, 1,827 mg H_2O.

$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$ (538) Ber. C 51,30 H 4,83 Gef. C 50,61 H 5,16.

Die Entbromung, die in der oben beschriebenen Weise vorgenommen wird, ist erst nach 14-stündigem Kochen beendet. Das Bromid der bromfreien Base krystallisiert aus Methanol in schönen derben Prismen, die an der Luft verwittern. Schmelzp. 206°.

3,062 mg Subst. (bei 120° i. V. getr., Abn. 19,6 Proz.): 7,298 mg CO_2, 1,617 mg H_2O.

$C_{23}H_{27}O_3N_2Br$ (459) Ber. C 66,63 H 5,88 Gef. C 65,02 H 5,88.

Das Salz ist sehr hygroskopisch.

Spaltung von Dihydrostrychnin mit Bromwasserstoffsäure.

Brom-dihydrodesoxystrychnin.

5 g Dihydrostrychnin werden in 29 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 3 g rotem Phosphor mit 12,5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure (d = 1,78) 4,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird dann in 140 ccm siedenden Wassers eingegossen, filtriert und mit 10 ccm Wasser nachgewaschen. Die hellgelbe Lösung wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht. Die gelbe Fällung wird nach gutem Auswaschen mit Wasser in 96-proc. Äthanol gelöst. Durch vorsichtigen Wasserzusatz zu der konzentrierten Lösung kann man die freie Base in Form feiner Nadeln ausfällen. Umkrystallisieren aus wäßrigem Äthanol. Der Zersetzungspunkt liegt bei 280°. Ausbeute 3,5 g. Leicht löslich in Äthanol und Methanol, unlöslich in Wasser, Äther und Aceton.

3,934, 3,598 mg Subst. (Abnahme 0,020 mg bei einer Einwage von 7,760 mg bei 100° i. V.): 9,103, 8,306 mg CO_2, 2,043, 1,875 mg H_2O. — 3,064 mg Subst.: 0,194 ccm N_2 (23°, 721 mm). — 3,797 mg Subst.: 1,869 mg AgBr.

$C_{21}H_{23}ON_2Br$ (399)				
Ber.	C 63,16	H 5,77	N 7,02	Br 20,05
Gef.	„ 63,11, 62,96	„ 5,81, 5,83	„ 6,93	„ 20,95.

Dihydro-desoxystrychnin.

1,5 g der Brombase werden in 5 ccm Eisessig und 20 ccm Methanol gelöst und mit 2 g Zinkstaub unter Rückfluß gekocht. Die Entbromung ist beendet, wenn sich das Zink als fester Bodenkörper absetzt. Die von dem Zink abfiltrierte Lösung wird mit Wasser auf 300 ccm verdünnt und nach Zugabe von etwas Natronlauge wird das Zink aus siedend heißer Lösung mit Schwefelwasserstoff gefällt. Nach Filtrieren und Auswaschen des Zinksulfids wird die Lösung i. V. stark eingeengt. Man macht dann mit Natronlauge alkalisch und bringt den ausfallenden weißen Niederschlag durch wiederholtes Ausschütteln in Äther. Die farblose ätherische Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Bei kleinem Äthervolumen krystallisiert die bromfreie Base in dünnen Tafeln aus. Schmelzp. 180°.

Sie ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform, unlöslich in Wasser, schwer löslich in Äther. Mit Chromsäure in konzentrierter Schwefelsäure gibt die Base eine violette Farbreaktion.

3,372 mg Subst.: 9,772 mg CO_2, 2,231 mg H_2O. — 3,393 mg Subst.: 0,271 ccm N_2 (25°, 724 mm).

$C_{21}H_{24}ON_2$ (320)	Ber.	C 78,75	H 7,52	N 8,75
	Gef.	„ 79,03	„ 7,40	„ 8,75.

Die Entfernung des Broms gelingt auch durch katalytische Hydrierung.

0,37 g Brom-dihydrodesoxystrychnin werden in 7 ccm Äthanol gelöst und mit PtO_2 (0,17 g) als Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Es wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Aus der vom Platin abfiltrierten Lösung krystallisiert das Bromhydrat von Dihydrodesoxystrychnin.

Dihydro-desoxystrychnin dagegen verhält sich gegen katalytische Hydrierung völlig passiv.

0,22 g Dihydro-desoxystrychnin wurden in 5 ccm Äthanol gelöst und mit 0,19 g PtO_2 als Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Tagen war kein Wasserstoff aufgenommen worden.

Spaltung von Dihydrobrucin mit rauchender Bromwasserstoffsäure.

Bis-desmethyl-bromdihydrodesoxybrucin.

5 g Dihydrobrucin werden in 29 ccm Eisessig gelöst und mit 3 g rotem Phosphor und 12,5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure ($d = 1{,}78$)

5,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird dann in 170 ccm siedenden Wassers gegossen. Aus der heißen Lösung krystallisiert ein schwach rosa gefärbtes Produkt in kleinen Blättchen aus. Die Lösung ist hellgelb. Der größte Teil des krystallisierten Produktes bleibt beim roten Phosphor zurück. Dieser wird noch 2 mal mit je 200 ccm Wasser ausgekocht. Aus den fast farblosen Lösungen krystallisiert wieder das Bromhydrat in schwach gelben Blättchen. Ausbeute 5,2 g. Schmelzp. 268° (Zers.). Außer in Wasser, in dem das Bromhydrat sehr schwer löslich ist, ist es in allen anderen Lösungsmitteln unlöslich.

Das Bromhydrat löst sich leicht in Natronlauge zu einer dunkelbraunen Lösung. Die Base kann mit Natriumbicarbonat in Freiheit gesetzt werden, verschmiert aber bei jedem Versuch, sie umzukrystallisieren.

Mit den Oxydationsmitteln CrO_3, $FeCl_3$, H_2O_2 und HOCl gibt die Base eine intensive Rotfärbung. Die Methoxylbestimmung ist negativ. Das Bromhydrat krystallisiert mit 2 H_2O. Die getrocknete Substanz ist sehr hygroskopisch.

3,445 mg Subst. (bei 80° i. V. getr., Abn. 4,55 Proc.): 6,234 mg CO_2, 1,540 mg H_2O.

$C_{21}H_{23}O_3N_2Br.HBr$ (512)	Ber.	C 49,22	H 4,69
	Gef.	„ 49,35	„ 5,00.

3,557 mg Subst. (nicht getrocknet): 6,125 mg CO_2, 1,632 mg H_2O. — 3,464 mg Subst.: 0,155 ccm N_2 (23°, 721 mm). — 4,027 mg Subst.: 2,819 mg AgBr.

$C_{21}H_{23}O_3N_2Br.HBr.2\,H_2O$ (548)

Ber.	C 46,0	H 5,13	N 5,13	Br 29,2
Gef.	„ 46,96	„ 5,12	„ 4,90	„ 29,79.

Bis-desmethyl-dihydrodesoxybrucin.

2,3 g vom Bromhydrat der Brombase werden in einer Mischung von 10 ccm Eisessig und 50 ccm Methanol suspendiert und nach Zugabe von 2,5 g Zinkstaub 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht; nach 3 Stunden ist das gesamte Bromhydrat in Lösung gegangen. Nachdem 150 ccm Wasser zugefügt sind, krystallisiert über Nacht das Bromhydrat der bromfreien Base in kleinen Prismen aus. Ausbeute 1,8 g. Schmelzp. >295°. Die freie Base ist sehr zersetzlich und ließ sich nicht rein isolieren. Das Bromhydrat löst sich leicht in Natronlauge zu einer dunkelroten, sehr sauerstoffempfindlichen Lösung.

Außer in Wasser ist das Bromhydrat in allen Lösungsmitteln unlöslich.

3,927 mg Subst. (bei 80° i. V. getr., Abn. 3,75 Proc.): 8,380 mg CO_2, 2,140 mg H_2O. — 3,328 mg Subst. (nicht getr.): 0,192 ccm N_2 (22° 718 mm). — 3,389 mg Subst. (nicht getr.): 1,380 mg AgBr.

$C_{21}H_{24}N_2O_3$.HBr (433).

Ber.	C 58,20	H 5,77	N 6,46	Br 18,47
Gef.	„ 58,20	„ 6,10	„ 6,56	„ 18,03.

Vomicin und rauchende Bromwasserstoffsäure.

Isovomicin.

4,2 g Vomicin-chlorhydrat werden in 28 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2 g rotem Phosphor und 12 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure ($d = 1{,}78$) 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird in 100 ccm siedenden Wassers gegossen und der Phosphor abfiltriert. Die goldgelbe Lösung wird dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 300 ccm heißem Wasser aufgenommen und die erkaltete Lösung mit Ammoniak gefällt. Die schmierige Fällung wird abgesaugt und in Aceton gelöst. Der in Aceton unlösliche Anteil ist nicht krystallisierbar. Die Acetonlösung wird durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Die hellgelb ablaufende Acetonlösung wird stark eingeengt. Dabei krystallisiert das Isovomicin in dünnen Nadeln, die schwach gelb gefärbt sind. Schmelzp. 256°. Isovomicin ist auffallend schwer löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform. Zum Umkrystallisieren löst man Isovomicin heiß in Chloroform und Äthanol und dampft stark ein. Isovomicin krystallisiert dann in schönen Prismen.

3,585 mg Subst.: 9,118 mg CO_2, 2,106 mg H_2O. — 3,824 mg Subst.: 0,253 ccm N_2 (24°, 723 mm).

$C_{22}H_{24}O_4N_2$ (380)	Ber.	C 69,47	H 6,32	N 7,37
	Gef.	„ 69,36	„ 6,57	„ 7,23.

Spez. Drehung: 0,0350 g Subst., 50 ccm Chloroform, 4 dm-Rohr. $\alpha = +0{,}73°$; $[\alpha]_D = +260{,}3°$.

Strychnin und Bromwasserstoffsäure.

Isostrychnin.

4 g Strychnin werden in 20 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2,3 g rotem Phosphor mit 8 ccm rauchender

Bromwasserstoffsäure ($d = 1{,}78$) 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird in 80 ccm Wasser eingegossen und nach dem Filtrieren des Phosphors wird die goldgelbe Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht. Die hellgelben Schmieren werden nach dem Trocknen in Aceton gelöst. Nach dem Filtrieren vom Ungelösten wird die hellgelbe Acetonlösung durch eine Aluminiumoxydschicht filtriert. Die etwas heller gelb ablaufende Lösung wird zur Trockne eingedampft. Der hinterbleibende Lack krystallisiert nach einigem Stehen. Umkrystallisieren aus Alkohol. Schmelzp. 225°.

3,766 mg Subst.: 10,415 mg CO_2, 2,310 mg H_2O. — 3,805 mg Subst.: 0,304 ccm N_2 (26°, 723 mm).

$C_{21}H_{22}O_2N_2$ (334)	Ber.	C 75,45	H 6,59	N 8,38
	Gef.	„ 75,42	„ 6,86	„ 8,64.

Spez. Drehung: 0,1916 g Isostrychnin, 25 ccm Äthanol, 2 dm-Rohr. $\alpha = +0{,}08°$; $[\alpha]_D = +5{,}23°$ [1]).

[1]) Pictet und Bacovescu (a. a. O.) finden Isostrychnin inaktiv. Leuchs und Nitschke geben $[\alpha]_D$ mit + 24,09° an.

Lebenslauf

Am 26. September 1912 wurde ich als zweites Kind des 1920 verstorbenen Lehrers Wilhelm Jennen und seiner Frau Susanne, geb. Bach, in Hermeskeil geboren. Nach dem Besuch der Volksschule meines Heimatortes besuchte ich das dortige Gymnasium von 1922 bis 1927. Ab 1927 besuchte ich das Gymnasium in Opladen, das ich Ostern 1931 mit dem Reifezeugnis verließ. Nach anfänglichem Studium der Naturwissenschaften in Bonn und Innsbruck begann ich im Sommersemester 1933 in München das Studium der Chemie. März 1935 bestand ich das I., im Februar 1937 das II. Verbandsexamen. Im Sommersemester 1937 begann ich die vorliegende Arbeit.